FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THÈSE

N° 505

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRÉSENTÉE PAR

HOSIASSON Stéphane

Né le 20 Août 1898 à VARSOVIE en Pologne

Essai sur le mécanisme de production de l'immunité

Président de thèse : M. le Professeur BEZANÇON

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1930

THÈSE

POUR LE DOCTORAT

EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930 — THÈSE — N° —

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRÉSENTÉE PAR

HOSIASSON Stéphane

Né le 20 Août 1898 à VARSOVIE en Pologne

Essai sur le mécanisme de production de l'immunité

Président de thèse : M. le Professeur BEZANÇON

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—

1930

LE DOYEN. . . . . **M. BALTHAZARD**

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	CUNEO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	BRANCA.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ALAJOUANINE.	Neurologie et psychiâtrie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BINET.....	Physiologie.
BLANCHETIERE...	Chimie biologique.
BROCQ.....	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ.....	Pathologie médicale.
CADENAT.....	Pathologie chirurgicale.
CATHALA.....	Pathologie médicale.
CHABROL.....	Pathologie médicale.
CHEVALLIER..	Pathologie médicale.
Gaudart-d'Allaines.	Pathologie chirurgicale.
DOGNON.....	Physique.
DONZELOT....	Pathologie médicale.
ECALLE.....	Obstétrique.
FEY.....	Urologie.
GARNIER.....	Pathologie expérimentale.
GASTINEL.....	Bactériologie.
GATELIER.....	Pathologie chirurgicale.
GIROUD.....	Histologie.
HARVIER.....	Pathologie médicale.
HOVELACQUE.	Anatomie.
HUTINEL.....	Pathologie médicale.
JOANNON.....	Hygiène.
JOYEUX.....	Parasitologie.
LABBÉ (Henri).	Chimie biologique.

MM.	
LAROCHE (Guy)...	Pathologie médicale.
LEMAITRE.....	Oto-rhino-laryngologie.
LEROUX.....	Anatomie pathologique.
LEVEUF.....	Pathologie chirurgicale.
LEVY-VALENSI.	Neuro-psychiâtrie.
LIAN.....	Pathologie médicale.
MERCIER (Fern.)..	Pharmacologie.
MILLOT.....	Histologie.
MONDOR.....	Pathologie chirurgicale.
MOREAU.....	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOURE.....	Pathologie chirurgicale.
MULON.....	Histologie.
OBERLING.....	Anatomie pathologique.
OLIVIER.....	Anatomie.
PIEDELIÈVRE.	Médecine légale.
PORTES.....	Obstétrique.
QUENU.....	Pathologie chirurgicale.
RICHET.....	Physiologie.
SEZARY.....	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur)....	Pathologie médicale.
VAUDESCAL...	Obstétrique.
VELTER.....	Ophtalmologie.
VERNE.....	Histologie.
VIGNES.....	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
BUSQUET.....	Pharmacologie.
GUÉNIOT.....	Obstétrique.
LEQUEUX.....	Obstétrique.

MM.	
NEVEU-LEMAIRE..	Parasitologie.
RETTERER....	Histologie.
ZIMMERN.....	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.	HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.
DEBRÉ	Clinique médicale.	MATHIEU	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
FIESSINGER	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
LÉRI	Clinique médicale.	SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
		LE LORIER	Clinique obstétricale.
AUVRAY	Clinique chirurgicale.	LEVÉ-SOLAL	Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	METZGER	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
MAUCLAIRE, professeur sans chaire	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLET-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A M. le Professeur BEZANÇON,

Professeur de Clinique Médicale,

Officier de la Légion d'Honneur,

Membre de l'Académie de Médecine.

En reconnaissance du très grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

MEIS ET AMICIS

CHAPITRE PREMIER

Introduction. — Délimitation du sujet

L'immunité est un phénomène très certainement connu depuis des siècles. Il n'a pu échapper aux observateurs que les animaux domestiques qui entourent l'homme restent le plus souvent insensibles aux infections qui attaquent celui-ci. Jusqu'à Pasteur l'immunité ne pouvait être qu'un fait d'observation purement empirique puisqu'on ignorait tout de la nature des maladies infectieuses, dites « fièvres », « maladies virulentes ». On attribuait bien certaines d'entre eux à l'action nocive d'un virus, (d'où le nom de vérole par exemple), mais sans pouvoir donner à ce terme un sens quelconque. Même quand Jenner pratiqua, en 1822, la vaccination antivariolique, l'explication de sa méthode lui échappa complètement. Non pas que nous soyons beaucoup plus avancés que nos prédécesseurs quand au processus intime qui est à la base de ce que nous appelons l'immunité, mais nous sommes incontestablement mieux placés pour y parvenir un jour qui semble encore lointain.

Depuis que nous savons, tout au moins dans ses grandes lignes, ce que c'est qu'une infection, la plupart des auteurs étudiant la question de la défense de l'organisme contre l'invasion microbienne se sont attachés à la détermination des procédés d'attaque. Aussi croyons-nous qu'actuellement rien ne peut être ajouté aux notions classiques sur la phagocytose et les innombrables anticorps qui ont été décrits dans les humeurs de l'organisme en état d'immunité. Nous nous placerons dans ce travail d'un point de vue tout à fait différent. Il nous semble que presque tous les auteurs qui se sont occupés de la question des processus immunitaires, ont envisagé ceux-ci d'un point de vue finaliste et utilitaire. Loin de nous de les en blâmer, bien au contraire, l'immunité n'a aucun sens et aucune raison d'être scientifique en dehors de ses applications thérapeutiques. Mais nous nous sommes demandés, si, en envisageant l'immunité comme un phénomène biologique, d'une façon, si l'on peut dire, désintéressée, sans préoccupation finaliste, on n'arrive pas à la comprendre mieux et partant de l'expliquer mieux. Nous nous sommes donc efforcés ici à nous astreindre à une discipline d'esprit purement biologique et non finaliste. D'un autre côté, nous avons complètement éliminé de notre sphère de préoccupation les processus d'attaque d'agglutination, de neutralisation, de lyse, etc. Nous nous sommes intéressés uniquement au substratum anatomique et fonctionnel de l'immunité, son siège, sa régulation, etc. Bref, en laissant de côté son mécanisme d'action, nous avons envisagé son mécanisme de production.

Pour comprendre la signification biologique de l'immunité, il nous faut d'abord voir ce que nous devons entendre par l'infection. Ch. Nicolle dans son ouvrage récent sur la naissance, la vie et la mort des maladies infectieuses déclare que « les maladies infectieuses sont les compagnes fatales constantes de notre existence. » En effet, l'infection, ou mieux l'invasion parasitaire est un phénomène physiologique, absolument constant dans toute la série des êtres vivants. On sait qu'au point de vue de leur nutrition on distingue des organismes autotrophes, capables de faire la synthèse de la matière organique au dépens des éléments minéraux ; et des organismes hétérotrophes qui en sont incapables. Parmi ces organismes hétérotrophes on distingue communément des saprophytes et des parasites obligatoires. Tous les auteurs modernes se rendent compte de tout ce que cette distinction contient de schématique et d'arbitraire. Presque tous les organismes hétérotrophes peuvent être à la fois des saprophytes et des parasites, c'est-à-dire se nourrir de matière vivante ou de ses débris inanimés. Quant aux microbes qui nous intéressent particulièrement, nous savons actuellement que les microbes dits pathogènes, donc parasites, ne sont qu'une forme adaptée d'une race de saprophytes. Envisagé de ce point de vue, l'infection nous apparaît comme une phase obligatoire du cycle de la matière, la désagrégation de la grosse molécule organique jusqu'à l'élément primitif sous une forme minérale.

Si l'infection peut se concevoir ainsi, nous ne pouvons accepter sa définition classique qui la considère

comme l'agression d'un être vivant par un autre être qui pénètre en lui et vit en parasite à ses dépens. Toute infection, tout parasitisme comprend deux facteurs théoriquement équivalents. Prenons un exemple : un amibe rencontre un microbe. Tous les deux ont un tactisme positif, l'un pour l'autre. Plusieurs éventualités sont possibles : 1° L'amide a un pouvoir digestif contre le microbe, elle le détruit et alors le microbe tué lui a servi d'aliment ;

2° Le microbe possède une diastase qui détruit l'amibe, il peut donc se nourrir de ses débris et même y coloniser ;

3° Dans la plupart des cas, amibe et microbe sont pourvus de moyens de défense et alors c'est la lutte qui s'engage.

L'infection peut donc être considérée comme un cas de la lutte universelle, ou plutôt la « struggle of life » de Darwin n'est qu'une image anthropomorphiste du cycle de la matière à travers les êtres vivants.

En vertu de la place qu'occupe l'infection dans le cycle de la matière, il est évident qu'elle joue un rôle dans la sélection naturelle. Il n'y a que les espèces qui résistent aux tentatives de destruction des autres espèces qui peuvent subsister. Voici comment apparaît l'immunité naturelle ou héréditaire. « La plupart des espèces animales sont réfractaires aux maladies dont souffrent les autres espèces. L'adaptation de l'agent pathogène à l'animal sensible remonte à tant de siècles, elle a nécessité et nécessite encore des conditions si particulières qu'on imagine mal qu'il puisse en être autrement. » (Ch. Nicolle). Il y a donc lieu de compter

non seulement avec une immunité de l'hôte contre le microbe, mais avec l'immunité du parasite contre l'hôte.

Quittons le cas simple de la cellule où l'immunité consiste en un phénomène de digestion. Dans un organisme supérieur il y a essentiellement deux choses, des cellules adaptées à des fonctions diverses qui baignent dans ce que nous appelons, depuis Claude Bernard, le milieu intérieur, et ce que Quinton a appelé l'aquarium ambulant de cet être marin, échoué sur la terre, que nous sommes. Cet être complexe peut être simplifié au point de vue qui nous occupe, de la façon suivante : Imaginons un trésor fermé dans une cassette et caché dans le fond de la mer. C'est à peu près l'image de notre immunité. Le trésor ce sont nos organes nobles, essentiellement le système nerveux, la cassette c'est un vaste système cellulaire, le sysème réticulo-endothélial. Enfin, la mer c'est le milieu intérieur. Bien entendu, au lieu d'être disposés concentriquement, ces différents systèmes s'intriquent et, en plus, l'image de la cassette n'est pas toujours exacte ; parfois on pourrait comparer le système réticulo-endothélial à l'imitation d'une pierre précieuse disposée en vue alors que la véritable est dissimulée. Le voleur se contente de la fausse pierre qui est, dans ce cas, un véritable système de dérivation.

En ce qui concerne le milieu intérieur, c'est un véritable système sensible. Nous savons actuellement que la composition de nos humeurs est très constante. La moindre perturbation de cette homéostasie provoque des troubles graves. Les symptômes de maladies infectieuses connus sous le nom de phénomènes géné-

raux sont déterminés par la modification de composition qualificative ou même quantitative du milieu intérieur. La composition de ce milieu intérieur est réglée par l'ensemble des cellules qui composent l'organisme. Ces cellules lui abandonnent des substances chimiques auxquelles, pour user une image anthropomorphique, ce milieu est habitué. Aussitôt qu'une substance étrangère pénètre dans ce milieu, l'homéostasie troublée déclanche une série de phénomènes réflexes qui constituent la maladie proprement dite. D'un point de vue finaliste on peut considérer ces phénomènes réflexes comme des processus de défense. Cette explication est difficile à concevoir à cause de l'intensité fréquente de ces phénomènes pouvant causer la mort. Les défenseurs de la théorie finaliste disent alors que la nature a dépassé le but. D'ailleurs peu importe le but, le fait est là. Nous appellerons cette perturbation de l'homéostasie par une substance étrangère, l'*intolérance*. Cette intolérance semble être le commencement de l'immunité acquise, tout au moins de ce qu'on convient d'appeler l'immunité active. Une fois la substance étrangère dans le milieu intérieur, l'ensemble cellulaire d'un être complexe est comparable à l'amibe quant à son comportement. Mais, au lieu de réagir dans son ensemble, la défense est le rôle de certains tissus spécialisés, en vertu de la loi de la division du travail. Nous retrouvons là les mêmes éventualités : l'organisme, par ses cellules spécialisées arrive à détruire le parasite ; le parasite adapté à l'organisme détruit les éléments de défense et enfin, les deux adversaires adaptés l'un à l'autre luttent.

Pour ce dernier cas l'organisme pluricelullaire montre une innovation : la production d'anticorps. Nous en arrivons, tout comme il est admis classiquement, de distinguer deux sortes d'immunité. Une première que Metchnikoff a appelé immunité cellulaire et que nous appellerons immunité précoce ou immunité globale ; une deuxième que l'on appelle immunité humorale et que nous appellerons immuinté retardée ou immunité spécifique.

Nous ne croyons pas, en effet, que la classique discussion de la préséance de l'immunité humorale et cellulaire soit une chose importante. Toute immunité est d'origine cellulaire ; mais ces cellules réagissent ipso loco et en déversant dans le milieu intérieur des substances immunitaires, des anticorps. Notre immunité précoce ou globale est à la fois cellulaire par la mise en œuvre des cellules migratrices et fixes du système réticulo-endothélial, et humorale par un anticorps non spécifique connu sous le nom d'alexine ou complément. Notre immunité retardée ou spécifique est également double par sensibilisation tissulaire et par la production d'anticorps spécifiques ou sensibilisatrices. La distinction de défense cellulaire et humorale n'a qu'un seul intérêt, c'est que dans l'immunité passive, seuls les facteurs immunitaires humoraux sont acquis.

Somme toute, en plaçant l'infection dans le cycle normal de la matière, nous pouvons dire que l'immunité est une activité de la substance vivante qui s'oppose à sa destruction et, par suite, au catabolisme normal de la matière organique. Nous ne voulons soutenir le

paradoxe que l'infection est la chose normale et l'immunité une anomalie, mais nous faisons remarquer que ce que nous appelons la maladie, c'est l'ensemble des processus immunitaires et l'issue de ce processus dépendra de la somme algébrique des deux immunités, celle du parasite et celle de l'hôte.

Dans ce qui suit nous envisagerons le mécanisme de production de l'immunité chez un animal supérieur, en principe chez l'homme. Nous insisterons successivement sur le système de dérivation, sur la régulation hormonale et sur la régulation nerveuse des processus immunitaires, pour tenter, en dernier lieu, une classification de ces états d'après notre conception.

CHAPITRE II

Le système de dérivation dans l'immunité

Nous avons dit que l'organisme pluricellulaire se comportait vis-à-vis de l'invasion des corps étrangers tout comme une seule cellule, mais qu'en raison de la haute différenciation, tous les éléments ne peuvent réagir, car il est probable qu'adaptés à des fonctions bien définies, certains tissus doivent avoir perdu leur pouvoir de digestion. La réaction contre les corps étrangers est dévolue à un système de tissus que l'on appelle actuellement le système réticulo-endothélial.

Le premier élément de ce système, dont le rôle a été envisagé dans l'immunité, est le leucocyte libre, migrateur, dont l'action phagocytaire est mise hors de conteste depuis les ravaux de Metchnikoff. Si cet auteur n'a eu en vue que les éléments mobiles du système, c'est qu'il envisageait la défense exclusivement dans les humeurs et pas du tout dans les tissus. Aschoff, à qui l'on doit la conception du système a vu le lien qui réunissait des cellules à localisation anatomique diffuse, mais fonctionnellement solidaires. Actuellement, le domaine de ce système tend à s'élargir de plus en plus. On y range :

1° Les globules blancs du sang et de la lymphe ;

2° Les histiocytes du tissu conjonctif ;

3° L'endothélium réticulaire des ganglions, de la rate ; les cellules de Kupffer du foie, les cellules étoilées de la moelle osseuse, de la surrénale, de l'hypophyse, etc. ;

4° Les endothéliums des vaisseaux sanguins et lymphatiques.

Tous les éléments composant ce système sont d'origine mésenchymateuse, sont capables de se mobiliser avec la plus grande facilité et enfin accumulent dans leur protoplasma les corps étrangers, surtout ceux qui ont un galvanotropisme positif.

Ces deux dernières propriétés du système, voir la mobilité des éléments et l'absorption des substances étrangères, prédestinent celui-ci au rôle de défense de l'organisme. En réalité, il n'est pas nécessaire d'être finaliste et parler de défense. Il s'agit simplement d'éléments cellulaires doués d'un pouvoir digestif élevé et d'une mobilité propre pouvant aboutir à la captation des corps étrangers. Ce même phénomène explique la possibilité de blocage du système réticulo-endothélial, procédé qui permet d'étudier le rôle de ce système dans l'organisme par les symptômes de déficit qui surviennent par le blocage. Le rôle du système réticulo-endothélial dans l'immunité a été envisagé d'une façon différente, selon les auteurs. Metchnikoff voyait simplement la phagocytose par les microphages et les macrophages. Il attribua, en outre, à ces derniers, un rôle chimique dans l'immunité, par la production de diastases. Carrel et Ingebrigtsen démontrent nettement

la formation d'hémolysines à partir d'une culture de tissu réticulo-endothélial. Mais cette production d'anticorps sera envisagée dans un chapitre ultérieur.

Besredka a formulé une théorie tissulaire de l'immunité. Nous ne discutons pas le fait que chaque microbe possède une affinité spéciale pour un tissu, nous croyons cependant que, ce que Besredka appelle les cellules réceptives, sont des cellules appartenant au système réticulo-endothélial. Ces cellules réceptives intratissulaires seraient, contrairement aux phagocytes, spécifiques pour chaque microbe. Il semble en effet probable que le système réticulo-endothélial joue non seulement dans l'immunité globable, mais également dans l'immunité spécifique tardivement développée.

Quelque soit notre opinion de l'immunité locale, il n'y a pas d'opposition à ce qu'on se représente le système réticulo-endothélial comme entourant complètement les tissus nobles et les protégeant contre l'invasion de substances étrangères venant soit du milieu intérieur, soit du milieu extérieur. Nous admettons pour les éléments de ce système plusieurs modes d'action.

Tout d'abord les phagocytes sont les agents de l'immunité globale et immédiate. L'infection est vite jugulée, si ceux-ci suffisent. En admettant que les microbes en question sont immunisés contre les ferments des phagocytes microphages, ils arrivent à les tuer. A ce moment-là les éléments fixes du système interviennent et, sous forme de macrophages dans le sang, sous forme d'histiocytes dans les organes, s'attaquent aux microbes. Même s'ils n'arrivent pas à digé-

rer ces derniers, comme il arrive par exemple avec le bacille de Koch, ils les emportent au sein de tissus réticulo-endothéliaux : dans les ganglions lymphatiques, dans la rate, etc. C'est à ce phénomène que nous avons donné le nom de dérivation. L'idée a été émise par Aubertin (de Bordeaux) qui envisage uniquement l'immunité antituberculeuse. On sait que les formes bénignes de la tuberculose sont avant tout ganglionnaires. D'ailleurs, expérimentalement, on a pu suivre le bacille de Koch injecté sous la peau du cobaye, qui au bout de vingt-cinq minutes est transporté par les macrophages dans les ganglions. Cette dérivation a une importance considérable. Nous savons que les anticorps ne se produisent qu'au bout d'un certain temps après la pénétration du germe dans l'organisme. Ce temps est toujours de plusieurs jours, quelques fois plusieurs semaines. Si, pendant ce temps-là les parties nobles de l'organisme sortent indemnes de l'infection, la partie est gagnée. Nous croyons que le phénomène de dérivation est une des fonctions fondamentales du système réticulo-endothélial. En reprenant la vieille comparaison de douane à laquelle on a assimilé la phagocytose, nous pouvons dire que les phagocytes ne constituent pas des douaniers isolés travaillant pour leur propre compte, mais partie d'une vaste organisation avec des bureaux, des prisons et même une administration centrale. Nous allons voir comment peut-on concevoir actuellement cette administration, cette régulation des processus immunitaires?

CHAPITRE III

Régulation humorale des processus immunitaires

Il semble actuellement que l'immunité dans son mécanisme intime est un processus diastasique. Les diastases permettant de digérer les microbes sont très probablement secrétées par les éléments du système réticulo-endothélial. Mais tout porte à croire qu'au-dessus de cette production de diastases, il y a une régulation humorale se faisant par les hormones des glandes à sécrétion interne.

Les preuves cliniques de l'intervention des glandes endocrines sont tout à fait frappantes. On sait que les insuffisants endocriniens sont particulièrement fragiles aux infections. Les sujets atteints d'insuffisance thyroïdienne ou d'insuffisance surrénale ou de diabète sont la proie facile des moindres accidents infectieux. Ils succombent souvent à la tuberculose et mêmes les petites infections banales revêtent chez eux une gravité insolite. En dehors des faits cliniques, quelques faits expérimentaux peuvent être également invoqués. On sait depuis les travaux de Abelous et Langlois, de Houssay et Lewis que les surrénales ont une fonction antitoxique. La surrénalectomie tue les animaux au

milieu de phénomènes toxiques. D'autre part, l'injection d'adrénaline augmente le pouvoir agglutinant du sérum pour les bacilles d'Eberth (Rosenthal et Holzer). La thyroïdectomie diminue la résistance des animaux à l'infection tuberculeuse (Charrin), et au choléra des poules (Parhon et Mme Parhon). De même, l'injection d'extrait thyroïdien augmente la résistance. La même constatation a été faite pour les extraits parathyroïdiens, thymiques, hypophysaires, ovariens et orchitiques.

Il est très probable que, en partie tout au moins, l'action des glandes endocrines est indirecte. Le thyroïde agit vraisemblablement en activant la totalité des échanges, et indirectement les processus de défense. D'autre part il est possible que certaines hormones comme l'adrénaline, agissent par l'intermédiaire du système nerveux. L'action la plus directe des sécrétions internes sur les processus immunitaires est une action métabolique. L'invasion microbienne, comme nous l'avons admis plus haut détermine dans le milieu intérieur une destruction de l'homéostasie. Nous savons d'autre part que cette homéostasie est sous le double contrôle des sécrétions internes et du système nerveux. Toutes les glandes endocrines interviennent dans cette régulation et nous ne pouvons dire quelle est la glande qui préside aux processus immunitaires. La régulation étant essentiellement métabolique et les microbes contenant des substances de toutes les catégories, il est probable que toutes les glandes contribuent à la régulation de la défense contre ceux-ci. Un microbe est « une mosaïque d'antigène », dit M. Nicolle, chaque

carré de la mosaïque a donc besoin d'être combattu par un anticorps spécial. A la production de ces anticorps plusieurs sécrétions internes concourent. Nous allons envisager successivement chacune de ces glandes.

La rate et le thymus ont très probablement une double action, par leur sécrétion interne et par l'abondant tissu réticulo-endothélial qu'ils renferment. Nous savons le rôle important qu'on fait jouer actuellement aux lipoïdes dans l'immunité. Or, la rate agit puissamment sur le métabolisme de ceux-ci, notamment sur celui de la cholesterine.

Le corps thyroïde agit en élevant le métabolisme de base et peut-être directement. Parhon et Savini constatent qu'une culture microbienne additionnée d'extrait thyroïdien est atténuée.

Son action in vivo semble très nette. Stepanoff montre que les lapins injectés par de l'extrait thyroïdien résistent à un staphylocoque très virulent pour les témoins. Mario Barbara croit que le corps thyroïde est le lieu de formation du complément, la thyroïdectomie entraînant la diminution du pouvoir alexique du sérum. Cette hypothèse a été contestée, notamment par Pende, Launoy et Lévy-Brühl.

Les parathyroïdes sécrètent probablement une hormore antitoxique qui neutralise les poisons convulsivants qui déterminent la tétanie.

Le foie a une action antitoxique et antimicrobienne très bien étudiée par Claude Bernard et par G.-H. Roger. Cette fonction antitoxique n'agit cependant vrai-

semblablement qu'*in situ*, sans déverser une substance immunisante dans le milieu intérieur.

Les surrénales peuvent agir de multiples façons : par stimulation du système nerveux sympathique, par leur action sur la pigmentogénèse cutanée. Il y a très probablement une action plus directe par le métabolisme des lipoïdes, réglé en partie par la cortico-surrénale. Cerfoglia a montré que le pouvoir bactéricide et l'index opsonique du sérum baisse après surrénalectomie double.

Nous avons laissé en dernier le pancréas que la théorie récente d'Auclair tend à mettre au premier plan de la régulation de l'immunité. Cet auteur n'a fait des travaux que sur la tuberculose. Il part de la constatation que les oiseaux sont complètement réfractaires à la tuberculose humaine. Il attribue cette immunité naturelle à l'existence dans le pancréas de ces animaux de substances immunitaires. Il étend ensuite sa théorie pancréatique de l'immunité sur toutes les infections, sans apporter des preuves, comme il l'a fait pour l'immunité antituberculeuse. Il distingue dans le mécanisme de production de l'immunité deux éléments cellulaires spéciaux : les éléments immunisants qui se trouvent pour la tuberculose humaine dans le pancréas des oiseaux, et des éléments susceptibles d'acquérir l'immunité.

C'est en effet ainsi que nous concevons le rôle que les sécrétions internes jouent dans l'immunité. Les produits de sécrétions ne peuvent jouer un rôle direct en agissant sur les microbes, comme l'insuline n'a aucune action directe sur la glucose. C'est en agissant

sur des éléments cellulaires spéciaux que les hormones provoquent la production, par ces derniers, des anticorps. Nous voyons-là la différence fondamentale qui existe entre diastases d'une part et hormones et vitamines d'autre part. Il est intéressant à constater que l'analogie de ces deux dernières substances s'avère également sur le terrain de l'immunité. Mellanby et Green pensent que la vitamine A liposoluble joue un rôle incontestable dans l'immunité, tout au moins, contre certaines infections. Après des expériences qui démontrent la réalité de leur hypothèse, ils publient une statistique de fièvres puerpérales traitées par la vitamine A avec une mortalité de 0 %. Les applications pratiques de ces faits sont en dehors de notre sujet, mais nous nous permettons de faire remarquer la portée thérapeutique considérable qu'ils possèdent.

CHAPITRE IV

Régulation nerveuse de l'immunité

Les processus immunitaires sont essentiellement des phénomènes réflexes. Claude Bernard l'a très bien vu par une expérience très simple. Il coupe le nerf mixte qui contient les filets vasomoteurs de la patte. La plaie infectée qui se produit ensuite sur la patte ne présente pas les signes habituels de l'inflammation : la vasodilatation réflexe n'a pu se produire. Dans la majorité des cas, le phénomène se complique du fait de l'existence de centres réflexes vasomoteurs périphériques dans les ganglions intra-muraux des vaisseaux, mais peu importe, la nature réflexe du phénomène n'en reste pas moins démontrée. De nombreux auteurs ont étudié l'influence du système nerveux sur l'immunité. En 1925, Métalnikov et Toumanoff étudient l'immunité chez des chenilles de Galleria mellonelle. Cet animal se prête particulièrement à l'étude de l'influence du système nerveux, car sa chaîne ganglionnaire est tout à fait en dehors de l'organisme. L'immunité, d'après l'expérience de ces auteurs, n'est nullement diminuée par la destruction des ganglions cérébraux, des deux premiers ganglions thoraciques ou d'un des ganglions

ventraux, par contre, elle diminue considérablement si l'on détruit le troisième ganglion thoracique.

L'influence du tonus du système nerveux végétatif a été démontrée par Rosenthal et Holzer, puis par Haberland et par Singer. Ces auteurs modifient le tonus du sympathique par l'injection d'adrénaline, le pneumogastrique par celle de pilocarpine. D'après leurs résultats l'antagonisme des deux systèmes existe également dans les processus immunitaires. Le sympathique élève le taux d'agglutination du bacille d'Eberth chez les sujets normaux et vaccinés, tandis que le pneumogastrique l'abaisse. Il y aurait pour Singer une relation extrêmement nette entre l'état du système neuro-végétatif chez un sujet et sa résistance aux infections.

D'autres auteurs ont cherché l'existence d'une régulation centrale de l'immunité. Bogendörfer, en 1927, constate que la section de la moelle cervicale chez le chien entraîne la perte de la thermorégulation et du pouvoir de formation des agglutinines contre le bacille typhique. Le travail expérimental de cet auteur fût le point de départ des recherches de Heilig et Hoff. Ces deux auteurs pratiquent la détermination de l'index opsonique et du taux d'agglutination du bacille d'Eberth après vaccination par le vaccin bilié de Besredka. Ils choisissent des cas cliniques avec lésions en foyer déterminé. Le résultat de leur travail peut être résumé de la façon suivante : les tumeurs des hémisphères cérébraux n'ont aucune influence sur les deux épreuves immunitaires qu'ils pratiquent. Dans un seul cas de

tumeur frontale une légère baisse de la courbe des deux épreuves était visible, mais à l'autopsie on a trouvé l'envahissement du thalamus.

Chez les parkinsoniens postencéphalitiques il y a une légère baisse de l'index opsonique, sans modification de l'agglutination.

Une tumeur du cervelet n'a montré aucune modification.

La moelle dorsale et lombaire ne décèle rien.

Le bulbe n'a pu être exploré.

Les tumeurs de la base du cerveau ont montré une abolition complète de l'index opsonique et du pouvoir d'agglutination du sérum. Les auteurs concluent que le centre de l'immunité est situé à la base du cerveau, au voisinage des centres régulateurs de la thermogénèse et des échanges de matières. Ils pensent que cette localisation explique très bien l'action des glandes endocrines car le centre de leurs fonctions respectives ont ce même siège. Ces mêmes auteurs recherchent l'état de l'immunité dans des cas de dépression nerveuse et chez les toxicomanes. Il semble que la dépression du sympathique et la morphine agissent fortement dans le sens de la diminution du pouvoir immunitaire du sérum.

Une curieuse preuve de l'intervention du système nerveux dans l'immunité a été donnée par Métalnikov et son collaborateur Chorine. Ils arrivent à créer chez le chien l'immunité à l'aide des réflexes conditionnels.

L'existence d'une double régulation humorale et nerveuse semble donc démontrée pour l'immunité.

Cette double régulation range celle-ci parmi les grands processus d'ordre métabolique qui résument toute la vie de ce mécanisme compliqué que constitue un organisme pluricellulaire. Nous allons maintenant essayer de faire la synthèse du processus d'après la conception qui se dégage des données ci-dessus.

CHAPITRE V

Classification des états d'immunité

Nous avons vu dès le début, qu'en réalité, il n'y a qu'une sorte d'immunité, l'immunité cellulaire. Les humeurs ne sont que les dépositaires des anticorps qu'elles ont l'avantage de faire circuler partout dans l'organisme. Tous les états d'immunité des organismes supérieurs peuvent donc s'explquer par la comparaison de l'amibe.

Considérant le mécanisme de production de l'immunité, nous n'avons envisagé dans le premier chapitre que le cas où l'amibe et le microbe ont chacun un tactisme positif l'un pour l'autre. Qu'est-ce qui se produit si le microbe est indifférent pour l'amibe. Cette absence de tactisme ne se manifeste par aucun signe, ni d'un côté, ni de l'autre. Nous croyons que l'immunisation a pour résultat la création d'un tel état d'indifférence.

Dans un organisme pluricellulaire tous les tissus n'ont pas les mêmes tropismes ; là réside l'affinité des virus pour certains tissus alors que d'autres restent complètement réfractaires.

L'absence de tropisme entre deux cellules peut provenir de deux causes, soit l'immunité héréditaire ou acquise, soit la notion de mauvais milieu de culture.

Nous appelons ce dernier phénomène état réfractaire. Pasteur croyait que l'individu en état d'immunité était simplement un mauvais milieu de culture. G. Bertrand disait plus récemment : « Si l'on veut bien réfléchir d'une part aux différences de composition chimique, même qualitatives, qui peuvent exister entre deux espèces voisines, d'autre part à l'extraordinaire variété des matières albuminoïdes qu'il est possible aujourd'hui de concevoir, il ne paraîtra pas excessif d'assimiler des espèces animales ou des variétés physiologiques d'une même espèce animale à des milieux de cultures variées. »

Nous croyons que l'immunité proprement dite est un phénomène beaucoup plus complexe. La comparaison de milieu de culture est peut-être valable pour les cas d'état réfractaire où l'animal ne peut être parasité parce qu'il n'offre pas au parasite la nourriture nécessaire. Cette notion est sans doute applicable à l'état réfractaire de certains tissus. Car ce qui rend infiniment complexe cette question c'est qu'un organisme pluricellulaire se comporte à la fois comme une seule cellule et en même temps l'autonomie des divers groupements cellulaires est respectée.

L'immunité proprement dite suppose l'existence d'une maladie antérieure. Là toutes les nuances sont possibles, depuis l'infection inapparente de Ch. Nicolle et Lebailly, le microbisme latent jusqu'aux grandes infections générales presque toujours mortelles. Dans ces cas, une fois les microbes détruits, les anticorps continuent à se produire dans les cellules et protègent l'organisme contre une nouvelle invasion. On oppose

cet état d'immunité ou ce « résidu d'immunité » (Auclair), à ce qu'Edmond Sergent appelle la prémunition. Dans ces cas il y a immunité grâce à la persistance dans l'organisme d'une petite quantité de microbes. C'est ainsi qu'on peut concevoir l'immunité dans la tuberculose et dans la syphilis.

Voici trois degrés dans l'acquisition de l'immunité : l'état réfractaire, l'état d'immunité proprement dite et l'état de prémunition. Pratiquement, il est extrêmement difficile de distinguer ces trois états. On ne peut dire si l'état réfractaire n'est pas une immunité héréditairement acquise, ou si l'immunité apparente n'est pas entretenue par un microbisme latent, qui ne se signale pas précisément du fait de l'immunité.

Ces trois processus sont opposés à l'anaphylaxie. Nous ne voulons sortir de notre sujet, mais nous croyons qu'au point de vue purement biologique il n'y a pas de différence entre ces deux phénomènes opposés dans leur effet. Ceci n'atténue pas, bien entendu, la différence qu'il y a au point de vue pratique.

La naissance de l'immunité dans un organisme complexe se produit par un phénomène réflexe. La substance étrangère arrivée dans le milieu intérieur en modifie la composition. Cette composition du milieu met en œuvre une série de centres nerveux, centres de la thermorégulation, des divers métabolismes et enfin, le centre de l'immunité. Ce centre, par les glandes endocrines, stimule la formation des anticorps.

CONCLUSIONS

1° L'infection et l'immunité font partie du cycle normal de la matière à travers les êtres vivants. L'immunité est la propriété de la cellule vivante de réagir contre tout élément étranger qui tend à modifier sa composition.

2° Relativement simple chez l'être unicellulaire, l'immunité se complique chez les êtres supérieurs par l'existence d'un milieu intérieur. En principe, ce milieu intérieur est comparable à une atmosphère de poisons que l'organisme répand autour de lui. Il n'existe donc pas d'immunité humorale, puisque ces poisons répandus dans les humeurs sont produits par la cellule.

3° Entre l'organisme constitué par une masse cellulaire d'une part, et le milieu intérieur ou extérieur, d'autre part, il y a une barrière constituée par le système réticulo-endothélial. Ce système, en dehors de son action phagocytaire et productrice d'anticorps peut jouer un rôle de dérivation en emmagasinant les substances étrangères temporairement ou définitivement.

4° Les processus immunitaires sont sous la dépendance d'une double régulation, humorale et nerveuse.

5° La régulation humorale est faite par l'intermé-

diaire des hormones et des vitamines qui stimulent la production des anticorps.

6° La régulation nerveuse semble se faire par le système nerveux végétatif commandé par un centre situé à la base du cervêau.

7° L'immunité semble être essentiellement un phénomène réflexe, la modification du milieu intérieur par la substance étrangère impressionnant directement le centre qui réagit par la voie centrifuge du système sympathique en mobilisant les glandes endocrines.

Vu : *Le Doyen*,
BALTHAZARD.

Vu : *Le Président de Thèse*,
BEZANÇON

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

J. Auclair. — *Vaccination préventive et curative du cobaye et du lapin contre la tuberculose humaine.* Paris, 1930.

Barbara. — *La fisiopatologia della tiroïde e del timo nei rapporti colle infezioni.* Milano, 1918.

G. Bertrand. — Cité, par Et. Burnet.

F. Bezançon. — *Précis de microbiologie clinique,* Paris, 1920.

Bogendorfer. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.,* 1927, t. 126, p. 378.

Bordet. — Immunité, antigènes anticorps. *In Traité de Physiologie* Roger, t. vii.

Et. Burnet. — *Microbes et toxines.* Paris, 1930.

Cerfoglia. — *Riforma medica,* 7 février 1914.

Charrin. — *Les défenses naturelles de l'organisme.* Paris, 1918.

Haberland. — *Münch. Med. Woch.* 1926, p. 1389.

Heilig et Hoff. — *Klin. Woch,* 21 oct. 1928.

Houssay et Lewis. — *Soc. Biol.,* 1922, t. 37.

Ichock. — *Presse Méd.,* 21 mars 1928.

Launoy et Lévy-Bruhl. — *Soc. Biol.,* 1913, t. 75, p. 352.

Mellanby et Green. — *British Med. J.* 1929, p. 984, et 1928, p. 691.

Métalnikov. — *Ann. Inst. Pasteur,* sept. 1926.

Métalnikov. — *Congrès International de Microbiologie,* Paris, 1930.

Métalnikov et Toumanoff. — *Ann. Inst. Pasteur,* t. 39, p. 22.

MÉTALNIKOV et CHORINE. — *A. Inst. Pasteur*, 1926, t. 40, p. 893.

NICOLLE Ch. — *Naissance, vie et mort des maladies infectieuses*. Paris, 1930.

PARHON et Mme PARHON. — *Soc. Biol.*, 1914, n° 76.

PARHON et SAVINI. — *Soc. Biol.*, 1915, n° 28.

PENDE. — *Endocrinologia*, Milano, 1920.

ROSENTHAL et HOLZER. — *Berliner Klinischer Woch.*, 1921, p. 675.

STEPANOFF. — *Soc. Biol.*, 20 février 1909.